

## 肺癌骨转移后骨破坏相关信号通路的研究进展

### Research progress of bone destruction related signaling pathways in bone metastases from lung cancer

王雪林<sup>a</sup>综述;明海霞<sup>ab</sup>审阅(甘肃中医药大学基础医学院 a. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室; b. 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室,甘肃 兰州 730000)

**[摘要]** 晚期肺癌患者骨转移发病率高,骨折、神经压迫、骨痛等并发症多,不仅影响患者的生活质量,而且增加了患者的经济负担及心理压力。肺癌骨转移后,癌细胞和骨组织微环境间进行复杂的相互作用,有多种相关信号通路参与其中,通过复杂的机制最终形成成骨性骨破坏、溶骨性骨破坏及混合性骨破坏。尽管目前对相关信号通路的研究取得了一定的成果,但其在调控成骨/破骨细胞分化及骨形成/骨溶解方面的确切分子机制及相互作用方式仍未阐明。随着研究的进一步深入,将会揭开肺癌骨转移后骨破坏过程的完整机制,为临床有效防治肺癌骨转移提供新的理论依据与治疗靶点。本文从溶骨性骨破坏、成骨性骨破坏和混合性骨破坏3个方面阐述近年来对肺癌骨转移后骨破坏相关信号通路的研究进展。

**[关键词]** 肺癌;骨转移;骨破坏;信号通路

**[中图分类号]** R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)06-0640-05

在我国肺癌已经成为高发生率和高病死率的恶性肿瘤,其骨转移是远处脏器转移中最常见的转移部位。研究<sup>[1-2]</sup>显示,晚期肺癌患者骨转移的发生率占肺癌患者的30%~40%,而国外报道已接近50%。肺癌骨转移后所引起的骨相关并发症严重威胁患者的生活质量和预后。肺癌骨转移后的骨破坏表现为溶骨性、成骨性和混合性破坏3种基本形式,在肺癌骨转移造成骨破坏的病理过程,是多种骨代谢相关信号通路、多细胞及多基因共同调控的结果,其中骨代谢相关信号通路在调控成骨细胞和破骨细胞生物学过程中起着重要作用<sup>[3]</sup>。研究和阐明这些信号通路在肺癌骨转移过程中的作用机制及规律,对肺癌的诊断、治疗及预后具有重要的指导意义。

#### 1 溶骨性骨破坏相关信号通路

肺癌细胞通过不同途径到达局部骨组织后,癌细胞并不能直接引起骨质溶解,但其能与局部骨组织微环境间发生多种复杂的相互作用,继而增强破骨细胞的活性而出现溶骨性骨吸收作用,溶骨性骨吸收增强导致局部骨微环境稳态失衡,这种失衡主要表现在参与骨形成与骨破坏的各种细胞(主要为成骨细胞、破骨细胞)、各类因子之间的动态平衡,从而在局部形成有利于癌细胞定居和扩散的环境,形成溶骨性转移灶,癌细胞与骨微环境之间的相互作用导致转移肿瘤进行性进展和骨转移灶骨质破坏的恶性循环<sup>[4]</sup>。参与调节肺癌骨转移后形成溶骨性骨破坏过程的信号通路主要包括RANK/RANKL/OPG

信号通路、TGF- $\beta$ 1信号通路、c-Fos/NFATc1信号通路等(表1)。

##### 1.1 RANK/RANKL/OPG信号通路

由成骨细胞和骨基质细胞分泌的细胞核因子- $\kappa$ B配基受体激活剂(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)能通过破骨细胞前体表达的RANK信号系统刺激下游转录因子,将破骨细胞前体诱导分化为成熟破骨细胞;同时成骨细胞合成的骨保护素(osteoprotegerin, OPG)能与RANKL竞争性结合RANK而抑制破骨细胞的分化、成熟<sup>[5-6]</sup>。在调节破骨细胞分化、成熟过程中RANK/RANKL/OPG信号系统是关键,该系统中RANKL与OPG分泌的量直接影响着促进骨吸收或抑制骨吸收,分泌水平的动态变化可调节破骨细胞的生成与激活,同时也决定着局部骨溶解的平衡。特定肿瘤细胞的迁移和侵袭与它的转移潜能有关,这可能是由趋化因子与细胞表面趋化因子受体结合引起的<sup>[7-8]</sup>。为了证明RANKL和OPG在体内对非小细胞肺癌的生长有促

**[基金项目]** 甘肃省高校基本科研业务资助项目(No. 2014012);甘肃省中医药管理局资助项目(No. GZK-2017-06)。Project supported by the Basic Scientific Research Business of Gansu Colleges and University (No. 2014012), and the Administration of Traditional Chinese Medicine of Gansu Provincial (No. GZK-2017-06)

**[作者简介]** 王雪林(1992-),女,硕士生,主要从事中西医结合诊治肺癌的研究,E-mail:1210113422@qq.com

**[通信作者]** 明海霞(MING Haixia, corresponding author),博士,副教授,硕士生导师,主要从事肿瘤生物学及中医药防治的研究,E-mail:18909429885@163.com

进作用, PENG等<sup>[9]</sup>研究发现, 非小细胞肺癌患者骨转移后形成的溶骨性的癌组织中检测到表达上调的RANKL、OPG, 同时发现RANKL与OPG呈高比值, 这与非小细胞肺癌骨转移的高潜能相关; 重组人RANKL和RANKL cDNA基因转染后, OPG增加减弱, 癌细胞向体内外转移潜能和迁移能力明显增强, 此过程中肿瘤细胞通过直接产生RANKL和/或OPG, 或通过间接刺激成骨细胞/细胞基质产生RANKL或OPG的其他因子而改变了破骨细胞的活

化能力。此外, 研究<sup>[10]</sup>显示, 非小细胞肺癌骨转移过程中, OPG/RANKL/RANK系统下游的NF- $\kappa$ B信号转导通路被激活, 通过复杂过程“泛素化”后, 在细胞核内NF- $\kappa$ B与癌细胞相关基因的启动子区域结合, 启动或调控其转录来调节细胞的生物学功能。RANK/RANKL/OPG信号的高表达与人类非小细胞肺癌骨转移并形成溶骨性骨破坏的潜能有关, 将来其可能是治疗骨转移性非小细胞肺癌的靶点。

表1 3种类型肺癌骨转移骨破坏相关信号通路

类 型	参与的信号通路	主要的相关因子
溶骨性骨破坏	RANK/RANKL/OPG	RANK、RANKL、OPG、NF- $\kappa$ B
	TGF- $\beta$ 1	RANK、RANKL、TGF- $\beta$ 、PTHrP
	c-Fos/NFATc1	RANK/RANKL、miRNA-125、CCR1
	BMP-Smads	R-Smads、Smad 4、Runx2、Osterix、Msx
成骨性骨破坏	Notch	TGF- $\beta$ 、Notch3、EMT、ZEB-1
	Wnt/ $\beta$ -catenin	T细胞因子、淋巴结增强因子、Sox-2、c-myc、cyclinD1、DKK1
混合性骨破坏	CaN/NFAT	RANK、RANKL、OPG、Ca <sup>2+</sup> 、CCL8

## 1.2 PTHrP与TGF- $\beta$ 1信号通路

肺癌发生骨转移与细胞因子甲状旁腺激素相关肽(parathyroidhormone-related peptide, PTHrP)的关系较为密切, 肺癌骨转移过程中PTHrP由癌细胞产生并对破骨细胞具有强力的趋化作用, 可促进癌细胞骨转移后溶骨性骨破坏灶中骨转移性肿瘤细胞的生长, PTHrP阳性表达率越高, 肺癌骨转移就越容易发生<sup>[11-12]</sup>。PTHrP表达受TGF- $\beta$ 1的调控, 阻断TGF- $\beta$ 1信号将抑制PTHrP的产生<sup>[13]</sup>, 抑制TGF- $\beta$ 1与PTHrP表达在临床中意义重大, 可成为抗肺癌骨转移的重要治疗靶点。研究<sup>[14]</sup>显示, PTHrP与成骨细胞或骨基质细胞表面的甲状旁腺素受体结合后产生RANKL, RANKL与破骨细胞表面的受体RANK结合后激活RANK, 进而促进破骨细胞的分化、成熟, 之后成熟的破骨细胞分泌大量蛋白水解酶, 最终导致骨基质被破坏而加速骨溶解与骨吸收; 而在溶骨破坏的骨微环境中TGF- $\beta$ 1的释放增多, 这将进一步促进肿瘤细胞的增殖, 肿瘤细胞增殖的同时也会产生释放更多的PTHrP, 形成了溶骨破坏与肿瘤生长的恶性循环。可见, 骨基质的吸收导致可溶性因子的释放, 从而促进癌细胞的生长并导致其从原发的肺部到骨骼的转移。故可推测, 如果终止这一恶性循环中的某一过程, 可能延缓或阻止进一步的骨破坏, 这对肺癌骨转移的预后更有意义。

## 1.3 c-Fos/NFATc1信号通路

有研究<sup>[15]</sup>显示, 在破骨细胞形成及生物学功能的发挥过程中转录因子c-Fos和NFATc1信号的意义重大, c-Fos能够识别特定的DNA序列来启动细胞的增殖和分化, NFATc1可通过结合于miRNA-125的启动子区域(该区域存在可能被NFATc1结合的序列-TTTTCC)而抑制了miRNA-125的表达来促使破骨细胞分化; 转录因子c-Fos或NFATc1信号被阻断后将影响破骨细胞的生成及功能的发挥<sup>[16]</sup>。c-Fos和NFATc1是RANKL/RANK信号通路的下游因子, 两者被激活后既可以直接诱导前体破骨细胞向破骨细胞分化, 也可以在前体破骨细胞受到RANKL刺激后进而诱导NFATc1信号的表达而调节破骨细胞生成。若前体破骨细胞分化成熟为破骨细胞时缺乏c-Fos而有NFATc1信号的表达, 其仍然可以分化成破骨细胞<sup>[17]</sup>。黄晨等<sup>[18]</sup>实验证实了含有CC型趋化因子受体-1(CC-chemokine receptor-1, CCR1)的肺癌细胞培养基能诱导前体破骨细胞分化为破骨细胞, 而阻断CCR1的表达后具有抑制此过程的作用, 这种机制可能是CCR1拮抗剂阻断了cFos/NFATc1通路进而抑制前体破骨细胞分化为破骨细胞, 阐明此机制可能为研究CCR1拮抗剂治疗肺癌骨转移提供理论基础。此外, 整合素信号通路能促进肺癌骨转移, 形成溶骨性骨破坏<sup>[19]</sup>; MAPK/ERK信号通路激活能抑制肺腺癌A549细胞在肺癌骨转移溶骨破坏灶局部的增殖<sup>[20]</sup>, 这些信号通路及其调控机制的发现, 将为临床

治疗该疾病提供理论依据。

## 2 成骨性骨破坏相关信号通路

小细胞未分化癌及少数腺癌骨转移后骨破坏可表现为成骨性破坏,来源于间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的成骨细胞是机体骨骼生长、发育及维持骨量及形成骨组织的重要细胞,在参与骨形成方面扮演着重要角色(表1)。目前研究认为,多条信号通路参与了肺癌骨转移后成骨性破坏过程中成骨细胞分化过程及骨形成的调节,其中BMP-Smads、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)、Notch信号通路等备受关注。

### 2.1 BMP-Smads 信号通路

骨细胞-基质相互作用是构成骨骼细胞生物学的一个基本因素,并在骨骼稳态中发挥重要作用,肺癌骨转移后破坏了这种稳态<sup>[21]</sup>。细胞外的BMP2配体与II型受体结合后,磷酸化I型受体,进一步磷酸化下游的R-Smads, R-Smads与Smad 4结合后进入细胞核内可上调*Runx2*、*Osterix*、同源盒基因(*Msx*)等基因,促进成骨分化;此外,BMP-Smads信号通路还可以上调碱性磷酸酶、骨桥蛋白、骨涎蛋白等多种成骨特异性标志物的表达<sup>[22]</sup>。肺癌骨转移后在成骨细胞中阻碍BMP/Smads信号的表达,而导致细胞黏附、扩散和迁移异常,最终形成成骨性骨重建。研究<sup>[23]</sup>发现,肺癌骨转移后异常增生的骨髓播散肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTCs)可通过分泌TGF- $\beta$ 、骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素生长因子(insulin-like Growth Factor, IGF)及WNTs等与成骨细胞及其前体细胞相互作用而促进骨形成,上述骨生长因子还可激活成骨细胞中的BMP-Smads信号通路,而WNTs则可激活 $\beta$ -catenin调节通路,这些信号传导通路可与*Runx2*(转录因子)转录网络作用,促进成骨细胞的分化和增殖,最终导致转移病灶局部异常成骨破坏。

### 2.2 Notch 信号通路

Notch信号的表达具有时间和空间的特异性,其在胚胎发育阶段高表达,在机体发育过程中发挥重要作用,在正常成人组织中表达显著下降,而作为原癌基因在肺癌组织中表达上调,并在肿瘤的发展变化及预后中发挥重要作用<sup>[24]</sup>;在机体骨组织中Notch信号的活化能促进成骨细胞的分化<sup>[25]</sup>。研究<sup>[26]</sup>发现,Notch3信号是调节肺癌细胞骨转移后骨微环境中TGF- $\beta$ 诱导癌细胞在局部增生的重要因素,在非小细胞肺癌组织中高表达的Notch3信号能促进骨转移,并且转移后骨破坏呈成骨性破坏。杨雪等<sup>[27]</sup>研究发

现,TGF- $\beta$ 通过上调Notch3信号促进了肺癌细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生,而促进肺癌骨转移,其机制是Notch3信号通过诱导EMT转录因子*ZEB-1*基因的表达从而促进了EMT,最终促使肺癌骨转移的发生。

### 2.3 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是参与骨修复、骨重建及维持骨稳态等骨代谢过程中的重要因子。肺癌细胞内的Wnt信号通路激活时,细胞质内异常积累的 $\beta$ -catenin进入胞核与T细胞因子、淋巴结增强因子结合,使下游靶基因*Sox-2*、*c-myc*、*cyclinD1*等的转录被激活,导致癌细胞异常增殖、浸润和转移<sup>[28]</sup>。研究<sup>[29]</sup>显示,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路拮抗蛋白Dickkopf-1(DKK1)能抑制成骨细胞的增殖和分化,却促进破骨细胞的分化和成熟。Wnt/ $\beta$ -catenin信号与DKK1相互作用能促进肺癌细胞转移至骨骼<sup>[30]</sup>;在体内下调肺癌细胞DKK1的表达会减弱肺癌骨转移,但它们在骨转移中的作用机制却研究较少。CHU等<sup>[31]</sup>在研究肺癌骨转移中DKK1的作用机制时发现,DKK1在非小细胞肺癌骨转移患者的血液样本中高表达,其表达水平远高于非骨转移性非小细胞肺癌。这说明DKK1可能是非小细胞肺癌骨转移中重要的调节器,针对DKK1可能是预防和治理非小细胞肺癌骨转移的一种有效方法。此外,*Runx2*/*Snail*信号通路可通过调节骨形态发生蛋白-2(BMP-2)对肺癌的迁移和EMT作用,而促进肺癌骨转移,并且在转移后的局部骨组织形成成骨性破坏<sup>[32]</sup>。

## 3 混合性骨破坏相关信号通路

肺癌骨转移后,约为6.9%的患者骨破坏表现为混合性骨破坏。混合性骨破坏时成骨与溶骨并存,是多种信号通路调节、多因子作用、多基因调控的复杂的病理过程(表1)。CaN/NFAT信号的激活能促使破骨细胞分化而促进骨吸收,同样CaN/NFAT信号通路在成骨细胞分化和骨形成过程中也起着重要的调节作用<sup>[33]</sup>。在破骨细胞分化、成熟过程中,RANK/RANK信号通过调节细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度而活化钙调蛋白及其下游效应分子,主要是破骨细胞的形成过程中起关键作用的CaN及其物NFAT家族<sup>[34]</sup>;在成骨细胞分化、成熟过程中,细胞内的CaN可诱导NFATc1脱磷酸化及进入细胞核内,从而提高了NFAT的转录活动,促使CaN/NFAT信号通路活化,增强了影响破骨细胞形成的细胞因子(如CCL8)的表达<sup>[35]</sup>。研究<sup>[34]</sup>发现,CaN/NFAT信号通路的组分NFATc1在增生的成骨细胞内大量表达,并且NFATc1通过协同Wnt信号的表达可增强成骨细胞的增殖,相反,将小鼠的

NFATc1 基因敲除有除后,在受损颅骨中形成了发育缺陷的破骨细胞。NFATc1(NUC)小鼠增加破骨细胞 RANKL 和 OPG 水平虽然正常,表明额外的 NFAT 调控机制影响破骨细胞的增殖。CaN/NFATC 信号在成骨细胞控制破骨细胞前体的趋化因子表达,从而偶合骨形成和骨吸收,证明 CaN/NFATC 信号能通过成骨细胞和破骨细胞而调节骨量<sup>[36]</sup>。研究<sup>[37-39]</sup>显示,在小鼠肺癌组织中 CaN/NFATC 信号高表达,并且其与肺癌骨转移相关。也有证据<sup>[40]</sup>表明,NFAT 基因通过影响癌细胞增殖和耐药而抑制肿瘤。

#### 4 结 语

晚期肺癌患者骨转移不仅影响患者的生活质量,而且增加了患者的经济负担及心理压力。虽然骨转移的调控机制一直是深入研究的焦点,但对调控这一过程的分子机制却知之甚少,了解这些导致骨转移的机制对于发现生物标记物以及探索更有效的治疗方法是非常重要的,这也体现了精准医学理念下对肺癌的精准治疗。现有的研究证据<sup>[40]</sup>表明,肺癌骨转移后癌细胞和骨组织微环境间进行复杂相互作用的病理过程中,有多种相关信号通路在调控,通过复杂的机制最终形成成骨性骨破坏、溶骨性骨破坏及混合性骨破坏。尽管目前对肺癌骨转移后骨破坏相关信号通路的研究得了一定的研究成果,但其确切分子机制及相互作用发生并未阐明。相信随着研究的进一步深入,将会彻底揭开肺癌骨转移后成骨细胞、破骨细胞分化及骨形成、骨溶解过程的完整分子机制,从而为临床有效防治肺癌骨转移提供新的理论依据与治疗靶点。

#### [参 考 文 献]

- [1] SATHIAKUMAR N, DELZELL E, YUN H, et al. Accuracy of medicare claim-based algorithm to detect breast, prostate, or lung cancer bone metastases[J]. *Med Care*, 2017, 55(12): 144-149. DOI:10.1097/MLR.0000000000000539.
- [2] COLEMAN R E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2001, 27(3): 165-176. DOI:10.1053/ctrv.2000.0210.
- [3] ZHANG Y M, ZHANG Z M, GUAN Q L, et al. Co-culture with lung cancer A549 cells promotes the proliferation and migration of mesenchymal stem cells derived from bone marrow[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 2983-2991. DOI:10.3892/etm.2017.4909.
- [4] GOTO T, HIROTSU Y, AMEMIYA K, et al. Distribution of circulating tumor DNA in lung cancer: analysis of the primary lung and bone marrow along with the pulmonary venous and peripheral blood[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59268-59281. DOI:10.18632/oncotarget.19538.
- [5] MILONE F, PIVONELLO C, CARIATI F, et al. Assessment and clinical implications of RANK/RANKL/ OPG pathway as markers of bone tumor progression in patients with NET harboring bone metastases[J]. *Biomarkers*, 2013, 18(2): 121-125. DOI: 10.3109/1354750X.2012.745166.
- [6] KUSHLINSKI N E, TIMOFEEVIU S, GERSHTEN E S, et al. Clinical perspectives of the study of RANK/RANKL/ OPG system components in primary and metastatic bone tumor[J]. *Vopr Onkol*, 2014, 60(4): 413-421. PMID:25552059.
- [7] SIEGEL G, MALMSTEN M, KLÜSSENDORF D. Tumor cell locomotion and metastatic spread[J]. 1998, 43(3): 276-282. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0029(19981101)43:3.
- [8] NAVOLOTSKI A, RUMJNZEVA A, LÜ H, et al. Migration and gap junctional intercellular communication determine the metastatic phenotype of human tumor cell lines[J]. *Cancer Lett*, 1997, 118(2): 181-187.
- [9] PENG X, GUO W, REN T, et al. Differential expression of the RANKL/RANK/OPG system is associated with bone metastasis in human non-small cell lung cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58361[2018-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596380/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0058361.
- [10] 李明娜, 曹海龙, 范钦和. OPG/RANKL/RANK 轴在非小细胞肺癌发生及淋巴转移中的作用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(5): 662-666.
- [11] JASTI P, LAKHANI V T, WOODWORTH A, et al. Hypercalcemia secondary to gastrointestinal stromal tumors: parathyroid hormone-related protein independent mechanism?[J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(6): 158-162. DOI:10.4158/EP13102.
- [12] KATSELI A, MARAGOS H, NEZOS A, et al. Multiplex PCR-based detection of circulating tumor cells in lung cancer patients using CK19, PTHrP, and LUNX specific primers[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(5): 513-520. DOI:10.1016/j.clcc.2013.04.007.
- [13] 赵凌艳, 徐祖红, 李炜, 等. 补肾散结方对肺癌骨转移小鼠 PTHrP 及 TGF- $\beta$ 1 表达的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2015, 29(4): 38-42. DOI:10.16306/j.1008-861x.2015.04.011.
- [14] KUO P L, LIAO SH, HUNG J Y, et al. MicroRNA-33a functions as a bone metastasis suppressor in lung cancer by targeting parathyroid hormone related protein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(6): 3756-3766. DOI:10.1016/j.bbagen.2013.02.022.
- [15] 杨丽, 赵新兰, 雷丹丹, 等. 破骨细胞分化中 NFATc1/ miR-125a 作用通路的研究[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(3): 280-283.
- [16] KIM J Y, LEE M S, BAEK J M, et al. Massive elimination of multinucleated osteoclasts by eupatilin is due to dual inhibition of transcription and cytoskeletal rearrangement[J]. *Bone Rep*, 2015, 8(3): 83-94. DOI:10.1016/j.bonr.2015.10.003.
- [17] ZHAO Q, WANG X, LIU Y, et al. NFATc1: functions in osteoclasts[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(5): 576-579. DOI:10.1016/j.biocel.2009.12.018.
- [18] 黄晨, 余世明, 刘栓得, 等. CCR1 参与肺癌分泌因子诱导破骨细胞生成[J]. *免疫学杂志*, 2012, 28(8): 660-664. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20120153.
- [19] CHE J, SHEN W Z, DENG Y, et al. Effects of lentivirus-mediated silencing of Periostin on tumor microenvironment and bone metastasis via the integrin-signaling pathway in lung cancer[J]. *Life Sci*, 2017, 182(8): 10-21. DOI:10.1016/j.lfs.2017.05.030.
- [20] WANG J, WENG Y, ZHANG M, et al. BMP9 inhibits the growth and migration of lung adenocarcinoma A549 cells in a bone marrow

- stromal cell-derived microenvironment through the MAPK / ERK and NF- $\kappa$ B pathways[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(1): 410-418. DOI:10.3892/or.2016.4796.
- [21] DEJAEGER M, BÖHM A M, DIRCKX N, et al. Integrin- linked kinase regulates bone formation by controlling cytoskeletal organization and modulating BMP and Wnt signaling in osteoprogenitors[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(10): 2087-2102. DOI: 10.1002/jbmr.3190.
- [22] 刘光源, 田发明, 张柳, 等. BMP2 信号通路与经典 Wnt 信号通路及相互交联对成骨分化的调控[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(5): 551-556. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2014.05.021
- [23] RUD A K, BOYE K, FODSTAD Ø, et al. Detection of disseminated tumor cells in lymph nodes from patients with early stage non-small cell lung cancer[J]. *Diagn Pathol*, 2016, 11(1): 50-58. DOI: 10.1186/s13000-016-0504-4.
- [24] PATENAUDE A, WOERHER S, UMLANDT P, et al. A novel population of local pericyte precursor cells in tumor stroma that require notch signaling for differentiation[J]. *Microvasc Res*, 2015, 101(4): 38-47. DOI:10.1016/j.mvr.2015.05.004.
- [25] 宋敏, 巩彦龙, 刘涛, 等. miR 对骨质疏松骨代谢信号通路影响的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(9): 1195-1200. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2016.09.025.
- [26] 黄晓峰, 张宁, 王亚芳, 等. siRNA 下调 Notch3 表达对非小细胞肺癌骨转移能力的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(11): 2534-2538.
- [27] 冯征, 张宁, 王亚芳, 等. TGF- $\beta$  上调 Notch3 诱导上皮间质转化在促进肺癌骨转移中的作用[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(18): 2851-2857.
- [28] 倪明立, 谢玲, 秦贝贝. Wnt/  $\beta$ -catenin 信号通路在非小细胞肺癌组织的表达及意义[J]. *广东医学*, 2016, 37(15): 2299-2301. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2016.15.017.
- [29] QIAO R, ZHONG R, CHANG Q, et al. Serum dickkopf- 1 as a clinical and prognostic factor in non-small cell lung cancer patients with bone metastases[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79469-79479. DOI:10.18632/oncotarget.18446.
- [30] PANG H, MA N, JIAO M, et al. The biological effects of dickkopf1 on small cell lung cancer cells and bone metastasis[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(1): 35-42. DOI:10.3727/096504016X14719078133249.
- [31] CHU T, TENG J, JIANG L, et al. Lung cancer-derived Dickkopf1 is associated with bone metastasis and the mechanism involves the inhibition of osteoblast differentiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(3): 962-968. DOI:10.1016/j.bbrc.2013.12.076.
- [32] HSU Y L, HUANG M S, YANG C J, et al. Lung tumor- associated osteoblast-derived bone morphogenetic protein - 2 increased epithelial-to-mesenchymal transition of cancer by Runx2 / Snail signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(43): 37335-37346. DOI: 10.1074/jbc.M111.256156.
- [33] CUI C, MERRITT R, FU L, et al. Targeting calcium signaling in cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(1): 3-17. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.11.001.
- [34] CUI Y, ZHAO X, MEI L, et al. Osteon myosplacem baileyi attenuates osteoclast differentiation through RANKL induced NFAT pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 213(8): 65-71. DOI:10.1016/j.jep.2017.10.007.
- [35] DALAGIORGOU G, PIPERI C, GEORGOPOULOU U, et al. Mechanical stimulation of polycystin-1 induces human osteoblastic gene expression via potentiation of the calcineurin/ NFAT signaling axis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(1): 167-180. DOI: 10.1007/s00018-012-1164-5.
- [36] WINSLOW M M, PAN M, STARBUCK M, et al. Calcineurin/ NFAT signaling in osteoblasts regulates bonemass[J]. *Dev Cell*, 2006, 10(7): 771-782. DOI:10.1016/j.devcel.2006.04.006.
- [37] PARSA M, OSTAD S N, MOOGAHI S M, et al. The effect of benzo [a] pyrene on expression and signaling cross talk of aryl hydrocarbon receptor and NFATc1 in mouse lung tissue[J]. *Toxicol Ind Health*, 2016, 32(7): 1246-1253. DOI:10.1177/0748233714555153.
- [38] 姜战胜, 潘战宇, 任秀宝. 晚期非小细胞肺癌一线靶向治疗的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(10): 1129-1133. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.10.015.
- [39] LIU J F, ZHAO S H, WU S S. Depleting NFAT1 expression inhibits the ability of invasion and migration of human lung cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1): 41-47. DOI:10.1186/1475-2867-13-41.
- [40] PAN M G, XIONG Y, CHEN F. NFAT gene family in inflammation and cancer[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(4): 543-554.

[收稿日期] 2017-12-05

[修回日期] 2018-03-02

[本文编辑] 王映红